

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/078759 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61L 27/32**

(74) **Anwalt:** LUSUARDI, Werther; Dr. Lusuardi AG,
Kreuzbühlstrasse 8, CH-8008 Zürich (CH).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH01/00210

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. April 2001 (02.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** STRATEC MEDICAL AG [CH/CH]; Eimattstrasse 3, CH-4436 Oberdorf (CH). **DR.H.C. ROBERT MATHYS STIFTUNG** [CH/CH]; Bischmattstrasse 12, CH-2544 Bettlach (CH).

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** FRAUCHIGER, Vinzenz, M. [CH/CH]; Züricherstrasse 16, CH-5400 Baden (CH). SCHLOTTIG, Falko [DE/CH]; Unterer Rainweg 15, CH-4414 Fülinsdorf (CH). TEXTOR, Marcus [CH/CH]; Abendstrasse 15, CH-8200 Schaffhausen (CH). GASSER, Beat [CH/CH]; Jurastrasse 27, CH-3063 Ittigen (CH).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- mit geänderten Ansprüchen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** BIOACTIVE SURFACE LAYER, PARTICULARLY FOR MEDICAL IMPLANTS AND PROSTHESES

(54) **Bezeichnung:** BIOAKTIVE OBERFLÄCHENSCHICHT, INSBESONDERE FÜR MEDIZINISCHE IMPLANTATE UND PROTHESEN

(57) **Abstract:** The bioactive surface layer is particularly suited for medical implants and prostheses. A variable portion of the 0.1 to 50.0 μm thick, porous surface layer is comprised of calcium phosphate phases. The surface layer contains amorphous or nanocrystalline calcium phosphates and the pore density on the surface of the surface layer ranges from 10^4 to 10^8 pores/ mm^2 . The ratio of Ca/P over the entire surface layer ranges from 0.5 to 2.0. The surface layer has a high solubility so that it can act as a contributor of calcium phosphate for the formation of bone.

(57) **Zusammenfassung:** Die bioaktive Oberflächenschicht eignet sich insbesondere für medizinische Implantate und Prothesen. Ein variabler Anteil der 0,1 und 50,0 μm dicken, porösen Oberflächenschicht besteht aus Calciumphosphatphasen. Sie enthält amorphe oder nanokristalline Calciumphosphate und die Porendichte an der Oberfläche der Oberflächenschicht beträgt zwischen 10^4 bis 10^8 Poren/ mm^2 . Das Verhältnis Ca/P liegt über die gesamte Oberflächenschicht im Bereich von 0,5 bis 2,0. Die Oberflächenschicht weist eine hohe Löslichkeit auf, so dass sie als Spenderin von Calciumphosphat für die Knochenbildung wirken kann.



WO 02/078759 A1

Bioaktive Oberflächenschicht, insbesondere für medizinische Implantate und Prothesen.

Die Erfindung bezieht sich auf eine bioaktive Oberflächenschicht gemäss dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1 sowie auf ein Verfahren zur Herstellung einer calciumphosphathaltigen, bioaktiven, porösen Oberflächenschicht gemäss dem Oberbegriff des Anspruchs 16.

Aus der US-A-5 478 237 ISHIZAWA ist ein Zahnimplantat aus Titan bekannt, welches mittels einer anodischen Oxidation des Substrates mit einer Oberflächenschicht versehen ist, welche Calcium- und Phosphat-Ionen enthält und zwar in Form von Hydroxylapatit-Kristallen. Nachteilig bei dieser Beschichtung ist der Umstand, dass die Hydroxylapatit-Kristalle im wesentlichen unlöslich sind, so dass die Calcium- und Phosphat-Ionen nicht in den Knochen eingebaut werden können. Ein weiterer Nachteil dieser bekannten, kristallinen Beschichtung liegt in ihrer Sprödigkeit, welche die Gefahr eines Abblätterns der Beschichtung in sich birgt. Schliesslich handelt es sich beim offenbarten Herstellungsverfahren um einen Zweistufenprozess, was als nachteilig zu betrachten ist.

Hier will die Erfindung Abhilfe schaffen. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde eine bioaktive, poröse, Calciumphosphat (CaP) enthaltende Oberflächenschicht zu schaffen, die Calciumphosphate einer hohen Löslichkeit aufweist, so dass sie als Spenderin von Calciumphosphat für die Knochenbildung wirken kann.

Die Erfindung löst die gestellte Aufgabe mit einer Oberflächenschicht, welche die Merkmale des Anspruchs 1 aufweist.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den abhängigen Ansprüchen gekennzeichnet.

Die durch die Erfindung erreichten Vorteile sind im wesentlichen darin zu sehen, dass dank der erfindungsgemässen Oberflächenschicht mit in der Porenstruktur löslich eingelagerten Calciumphosphatphasen der Knochen schneller in die poröse Trägerstruktur einwachsen kann. Dabei handelt es sich nicht nur um eine oberflächliche Imprägnierung

mit Calcium- und Phosphat-Ionen, sondern auch um eine durch das erfindungsgemässe Verfahren in Abhängigkeit der Wahl der Prozessparameter erzielbare, der bestehenden Oberflächenstruktur überlagerte Mikrostrukturierung mit einem Einbau amorpher oder nanokristalliner, und damit löslicher Calciumphosphat-Phasen in die durch anodische Oxidation unter Funkenentladung gebildete Metalloxid-Schicht.

Das erfindungsgemässe Verfahren hat den Vorteil, dass es ein Einstufenprozess ist, der schnell abläuft und sich auch für komplexe geometrische Formen eignet.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Oberflächenschicht zusätzlich Hydroxylapatit.

Vorzugsweise liegt das Verhältnis Ca/P über die gesamte Oberflächenschicht im Bereich von 1,0 bis 1,8, d.h. etwa ähnlich wie für TCP, HA und Ca-defizienten HA. Es hat sich gezeigt, dass ein Ca/P Verhältnis, welches in der Nähe des natürlichen, anorganischen Knochenmaterials Hydroxylapatit liegt (1,67), ein optimales Ca/P Verhältnis bezüglich der in Lösung gehenden Schichtanteile darstellt.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung machen die amorphen oder nanokristallinen Calciumphosphate und/oder der Hydroxylapatit 1 bis 40 Volumen % der gesamten Oberflächenschicht aus. Da die Calciumphosphat-Phase in die aus dem Substratmaterial herausgewachsenen Schicht integriert ist, ist eine bessere Adhäsion gegeben.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Oberflächenschicht einen Anteil von 25 bis 95 Atomprozenten Metalloxid, vorzugsweise von 30 bis 80 Atomprozenten. Es hat sich gezeigt, dass bei diesen Metalloxidanteilen die mechanische und chemische Beständigkeit der Schichtmatrix optimal ist.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung liegt das Metalloxid in Form von Kristallen vor, vorzugsweise mit einer Grösse der Kristalle von 10 bis 150 Nanometer, was für die Löslichkeit der Ca- und P-Ionen günstig ist.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das Metalloxid Titandioxid, vorzugsweise in der Form von Anatas oder Rutil, welche eine spezifische Kristallstruktur aufweisen.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die in der Oberflächenschicht eingelagerten Ca^{2+} -Ionen und PO_4^{3-} -Ionen über die ganze Metalloxidschicht verteilt. Eine solche homogene Oberflächenzusammensetzung hat im Gegensatz zu einer rein oberflächlichen Imprägnierung den Vorteil, dass sie die Freisetzung genügend grosser Mengen an Calcium und Phosphat pro Flächeneinheit für die Knochenbildung ermöglicht.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung beträgt die Dicke der Oberflächenschicht 0,5 bis 10,0 μm . Eine solche, relativ dünne Schicht ist vorteilhaft bezüglich Adhäsion, speziell bei Scherbeanspruchung. Sie garantiert im weiteren einen optimalen Schutz vor Korrosion und insbesondere vor mechanischem Abrieb, ohne jedoch die Gefahr eines spröden Verhaltens und/oder von Spannungen bei mechanischer Beanspruchung (im speziellen bei Scherbeanspruchung) oder thermischer Belastung aufkommen zu lassen, wie dies häufig bei zu dicken Schichten der Fall ist.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthalten die Poren der porösen Oberflächenschicht pharmakologisch wirksame Substanzen, vorzugsweise Peptide, Wachstumsfaktoren, Bone Morphogenetic Proteins, Antibiotika oder Entzündungshemmer. Der Vorteil dieser zusätzlichen Substanzen liegt in ihrer induktiven Wirkung. Solche Wirkstoffe ermöglichen die biologische oder biochemische Unterstützung des Heilungsprozesses des Knochengewebes. Die Freisetzungskinetik (zeitliche Abgabe des Wirkstoffes oder der Wirkstoffe pro Flächeneinheit) kann dabei über die Wahl der Porengrösse (Durchmesser) und des Porenvolumens (Porendurchmesser, Porendichte) gesteuert werden.

Die erfindungsgemässe Oberflächenschicht wird vorzugsweise auf ein Substrat aufgebracht, welches eines oder mehrere der Elemente Ti, Zr, Ta, Nb, Al, V, Mg oder deren Legierungen enthält. Die Elemente Ti, Zr, Ta, Nb, Al, V, Mg werden auch als Ventilmetalle bezeichnet (siehe M.M.Lohrengel, „Thin anodic oxide layers on aluminium and other valve metals“, Materials Science and Engineering, R11, No. 6, December 15, 1993). Die Beschichtung solcher Substrate mit der erfindungsgemässen Oberflächenschicht hat sich als besonders vorteilhaft erwiesen.

Die auf diesen Substraten aufgebrachte, erfindungsgemässe Oberflächenschicht besteht vorzugsweise mindestens teilweise aus nanokristallinen oder mikrokristallinen Oxiden oder Mischoxiden des metallischen Substrats. Es resultiert daraus eine mindestens osteokonduktive, strukturierte, poröse Schicht und damit ein direkter Knochenkontakt.

Der Hauptbestandteil der Oberflächenschicht besteht vorzugsweise aus dem nano- oder mikrokristallinen Oxid oder Mischoxid des metallischen Grundmaterials, typischerweise mit einem Anteil von 60 bis 99 Volumen %.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform besteht das Substrat aus Kunststoffen, vorzugsweise aus Polyoxymethylen (POM), Polyetheretherketon (PEEK), Polyaryletherketon (PAEK), Polyetherimid (PEI) oder flüssigkristallinem Polymer (LCP), Polymethylpenten (PMP), Polysulfon (PSU), Polyäthersulfon (PESU oder PES), Polyäthylenterephthalat (PETP), Polymethylmethacrylat (PMMA) oder ultrahochmolekularem Polyäthylen (UHMW-PE), wobei das Substrat mit einer metallischen Schicht aus Ventilmetallen versehen ist. Damit ist eine Anwendung auf elastischen Implantaten und Prothesen möglich.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung einer calciumphosphathaltigen, bioaktiven, porösen Oberflächenschicht auf Ventilmetallen oder deren Legierungen wie auch Ventilmetalbeschichtungen auf einem Substrat wird durch die Merkmale des Anspruchs 16 charakterisiert.

Als Chelatbildner eignen sich die folgenden Substanzen:

- a) anorganische Carbonsäuren, insbesondere Bi- oder Multidentate, bzw. deren Carboxylate, im speziellen: Zitronensäure, Weinsäure, Nitriooessigsäure (NTA), Ethylen-diamin-tetraessigsäure (EDTA), 1,2-Cyclohexandiamin-tetraessigsäure (CDTA), Diethylen-triamin-essigsäure (DTPA), 2-Hydroxyethyl-ethylen-diamin-triessigsäure, Triethylentetraminhexaessigsäure (TTHA);
- b) Ketone, insbesondere Di- oder Multiketone, im speziellen β -Diketon ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-CO-CH}_3$);
- c) Organophosphorsäuren, bzw. -phosphate (mit ≥ 2 Phosphatgruppen);

- d) Organophosphonsäuren, bzw. -phosphonate (mit ≥ 2 Phosphonatgruppen);
 - e) Organophosphorige Säuren, bzw. -phosphite (mit ≥ 2 Phosphitgruppen);
- sowie geeignete Salze aller vorstehenden Substanzen.

Als anorganischer Komplexbildner eignet sich im speziellen CaX_6^{4-} , insbesondere mit $\text{X} = \text{Fluorid}$.

Die Konzentration des Komplexbildners beträgt vorteilhafterweise 0,06 bis 0,24 mol/l. Vorteilhafterweise wird als Phosphatverbindung das Calcium-Bis-(Dihydrogenphosphat) verwendet, typischerweise mit einer Konzentration von 0,01 bis 0,05 mol/l. Die wasserlöslichen Calciumverbindungen (vorzugsweise Calciumacetat) werden vorzugsweise mit einer Konzentration von 0,03 bis 0,15 mol/l verwendet.

Als basischer Zusatz eignen sich Hydroxidverbindungen, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, typischerweise mit einer Konzentration von 0,5 bis 1,5 mol/l.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des Beschichtungsverfahrens werden die Parameter des Anodisierungsprozesses (Spannung, Strom, Frequenz, Beschichtungsdauer, Badgeometrie etc.) so gewählt, dass sich die Schicht durch Reaktion zwischen dem Substrat und dem Elektrolyten bildet, wobei die bereits gebildete Schicht durch die Funkenentladung partiell rekristallisiert. Die Temperatur des Elektrolyten beträgt während des Beschichtungsvorganges zweckmässigerweise 10 bis 90 °C, vorzugsweise 20 bis 75 °C.

Vorzugsweise werden Substrate aus den Elementen Ti, Zr, Ta, Nb, Al, V, Mg oder deren Legierungen oder auch sperrschichtbildende Metallbeschichtungen auf beliebigen Substraten beliebiger Form und Oberflächenbeschaffenheit allseitig oder partiell beschichtet. Vorteilhafterweise erfolgt eine Beeinflussung der Oberflächentopographie oder -morphologie durch chemische und/oder mechanische Vorbehandlungen der Ausgangsoberfläche, wobei die chemische Vorbehandlung ein Ätzverfahren und die mechanische Vorbehandlung ein Strahlprozess sein kann.

Die Erfindung und Weiterbildungen der Erfindung werden im folgenden anhand eines Ausführungsbeispiels noch näher erläutert.

Beispiel :

Eine zylindrische Scheibe aus Reintitan (Höhe 1 mm, Durchmesser 7 mm) wurde bei einer Temperatur von 25°C in folgender Elektrolytlösung:

10,5 g Calcium-dihydrogenphosphat

22 g Calcium-diacetat

74 g Ethylen-diamin-tetraessigsäure-dinatrium-salz

13 g Natriumhydroxid

mit Reinstwasser auf 1 Liter Gesamtvolumen eingestellt;

bei einer Stromstärke von 80 mA während 90 Sekunden galvanostatisch beschichtet.

Die erhaltene, hellgraue Beschichtung wies folgende Konzentrationsverhältnisse in Atomprozenten auf: Ca/Ti: 1,05 P/Ti: 0,83 und Ca/P: 1,27.

Patentansprüche

1. Bioaktive Oberflächenschicht, insbesondere für medizinische Implantate und Prothesen, wobei
 - A) ein variabler Anteil der Oberflächenschicht aus Calciumphosphatphasen besteht,
 - B) die Dicke der Schicht zwischen 0,1 und 50,0 μm beträgt, und
 - C) die Oberflächenschicht porös ausgebildet ist,**dadurch gekennzeichnet, dass,**
 - D) die Oberflächenschicht amorphe oder nanokristalline Calciumphosphate enthält;
 - E) die Porendichte an der Oberfläche der Oberflächenschicht zwischen 10^4 bis 10^8 Poren/ mm^2 liegt; und
 - F) das Verhältnis Ca/P über die gesamte Oberflächenschicht im Bereich von 0,5 bis 2,0 liegt.
2. Oberflächenschicht nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberflächenschicht aus Hydroxylapatit besteht oder zusätzlich Hydroxylapatit enthält.
3. Oberflächenschicht nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Porendichte zwischen 10^5 bis 10^7 Poren/ mm^2 liegt.
4. Oberflächenschicht nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis Ca/P über die gesamte Oberflächenschicht im Bereich von 1,0 bis 1,8 liegt.
5. Oberflächenschicht nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die amorphen oder nanokristallinen Calciumphosphate sowie allfällige Hydroxylapatit-Anteile 1 bis 40 Volumen % der gesamten Oberflächenschicht ausmachen.
6. Oberflächenschicht nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Anteil von 25 bis 95 Atomprozenten Metalloxid, vorzugsweise von 30 bis 80 Atomprozenten enthält.

7. Oberflächenschicht nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Metalloxid in Form von Kristallen vorliegt, vorzugsweise mit einer Grösse der Kristalle von 10 bis 150 Nanometer .
8. Oberflächenschicht nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Metalloxid Titandioxid ist, vorzugsweise in der Form von Anatas oder Rutil.
9. Oberflächenschicht nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die in der Oberflächenschicht eingelagerten Ca-Ionen und PO_4 -Ionen über die ganze Metalloxid-Schicht verteilt sind.
10. Oberflächenschicht nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Dicke der Schicht 0,5 bis 10,0 μm beträgt.
11. Oberflächenschicht nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Poren der porösen Oberflächenschicht pharmakologisch wirksame Substanzen enthalten, vorzugsweise Peptide, Wachstumsfaktoren, Bone Morphogenetic Proteins, Antibiotika oder Entzündungshemmer.
12. Substrat mit einer Oberflächenschicht gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Substrat eines oder mehrere der Elemente Ti, Zr, Ta, Nb, Al, V, Mg (Ventilmetalle) oder deren Legierungen enthält.
13. Substrat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberflächenschicht mindestens teilweise aus nanokristallinen oder mikrokristallinen Oxiden oder Mischoxiden des metallischen Substrats besteht.
14. Substrat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Hauptbestandteil der Oberflächenschicht aus dem nano- oder mikrokristallinen Oxid oder Mischoxid des metallischen Grundmaterials besteht, vorzugsweise mit einem Anteil von 60 bis 99 Volumen %.
15. Substrat mit einer Oberflächenschicht gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Substrat aus Kunststoffen, vorzugsweise aus Po-

lyoxymethylen (POM), Polyetheretherketon (PEEK), Polyaryletherketon (PAEK), Polyetherimid (PEI) oder flüssigkristallinem Polymer (LCP), Polymethylpenten (PMP), Polysulfon (PSU), Polyäthersulfon (PESU oder PES), Polyäthylenterephthalat (PETP), Polymethylmethacrylat (PMMA) oder ultrahochmolekularem Polyäthylen (UHMW-PE) besteht, wobei das Substrat mit einer metallischen Schicht aus Ventilmetallen versehen ist.

16. Verfahren zur Herstellung einer calciumphosphathaltigen, bioaktiven, porösen Oberflächenschicht auf Ventilmetallen oder deren Legierungen wie auch Ventilmetalbeschichtungen auf einem Substrat bei dem ein zu beschichtendes Substrat anodisch einem wässrigen Elektrolyten ausgesetzt wird, in welchem Calcium- und Phosphationen enthalten sind, welche in die entstehende Schicht eingelagert werden sollen und bei dem im Elektrolyten eine anodisch-plasmachemische Oberflächenmodifikation unter Funkenentladung mit Gleichspannung bzw. Gleichspannungsimpulsen und zeitlicher Änderung der Spannung erfolgt,

dadurch gekennzeichnet, dass

- A) der wässrige Elektrolyt mit Calcium- und Phosphatzusätzen auf einen pH-Wert grösser oder gleich 9 eingestellt wird und zumindest folgende Komponenten enthält;
- B1) einen oder mehrere organische Chelatbildner oder anorganische Komplexbildner im Konzentrationsbereich von 0,01 – 6,00 mol/l;
- B2) eine oder mehrere Phosphatverbindungen im Konzentrationsbereich von 0,01 – 6,00 mol/l, vorzugsweise 0,01 bis 0,05 mol/l;
- B3) eine oder mehrere wasserlösliche Calciumverbindungen zur Einstellung des gewünschten Calcium/Phosphat-Verhältnisses im Konzentrationsbereich von 0,01 – 6,00 mol/l; und
- B4) einen oder mehrere basische Zusätze im Konzentrationsbereich von 0,01 bis 6,00 mol/l zur Einstellung des gewünschten pH-Wertes.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Chelatbildner eine anorganische Carbonsäure ist, vorzugsweise Bi- oder Multidentate oder deren Carboxylate.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die anorganische Carbonsäure aus folgender Gruppe ausgewählt ist: Zitronensäure, Weinsäure, Nitri-

loessigsäure (NTA), Ethylen-diamin-tetraessigsäure (EDTA), 1,2-Cyclohexandiamin-tetraessigsäure (CDTA), Diethylen-triamin-essigsäure (DTPA), 2-Hydroxyethyl-ethylen-diamin-triessigsäure, Triethylentetraminhexaessigsäure (TTHA).

19. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Chelatbildner ein Keton ist, vorzugsweise ein Di- oder Multiketon.
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Diketon das β -Diketon ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-CO-CH}_3$) ist.
21. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Chelatbildner eine Organophosphorsäure oder ein Organophosphat mit vorzugsweise ≥ 2 Phosphatgruppen ist.
22. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Chelatbildner eine Organophosphonsäure oder ein Organophosphonat mit vorzugsweise ≥ 2 Phosphonatgruppen ist.
23. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Chelatbildner eine organophosphorige Säure oder ein Organophosphit mit vorzugsweise ≥ 2 Phosphitgruppen ist.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Chelatbildner als Salz vorliegt.
25. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der anorganische Komplexbildner CaX_6^{4-} umfasst, vorzugsweise mit $\text{X} = \text{Fluorid}$.
26. Verfahren nach Anspruch 16 oder 25, dadurch gekennzeichnet, dass der Komplexbildner eine Konzentration von 0,06 bis 0,24 mol/l aufweist.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Phosphatverbindung Calcium-Bis-(Dihydrogenphosphat) ist.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass die Phosphatverbindung eine Konzentration 0,01 bis 0,05 mol/l aufweist.
29. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass die wasserlösliche Calciumverbindung Calciumacetat ist.
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass die wasserlösliche Calciumverbindung eine Konzentration von 0,03 bis 0,15 mol/l aufweist.
31. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass der basische Zusatz eine Hydroxidverbindung, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid ist.
32. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass der basische Zusatz eine Konzentration von 0,5 bis 1,5 mol/l aufweist.
33. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Parameter des Anodisierungsprozesses (Spannung, Strom, Frequenz, Beschichtungsdauer, Badgeometrie etc.) so gewählt werden, dass sich die Schicht durch Reaktion zwischen dem Substrat und dem Elektrolyten bildet, wobei die bereits gebildete Schicht durch die Funkenentladung partiell rekristallisiert.
34. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur des Elektrolyten während des Beschichtungsvorganges 10 bis 90 °C beträgt, vorzugsweise 20 bis 75 °C.
35. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass Substrate aus den Elementen Ti, Zr, Ta, Nb, Al, V, Mg oder deren Legierungen oder auch sperrschichtbildende Metallbeschichtungen auf beliebigen Substraten beliebiger Form und Oberflächenbeschaffenheit allseitig oder partiell beschichtet werden.

36. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 35, dadurch gekennzeichnet, dass eine Beeinflussung der Oberflächentopographie oder -morphologie durch chemische und/oder mechanische Vorbehandlungen der Ausgangsoberfläche erfolgt.
37. Verfahren nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die chemische Vorbehandlung ein Ätzverfahren ist.
38. Verfahren nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die mechanische Vorbehandlung ein Strahlprozess ist.

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

**[beim Internationalen Büro am 18. Juni 2002 (18.06.02) eingegangen;
ursprüngliche Ansprüche 1-9 durch geänderte Ansprüche ersetzt;
ursprüngliche Ansprüche 10-38 unverändert
(6 Seiten)]**

1. Bioaktive Oberflächenschicht, insbesondere für medizinische Implantate und Prothesen, wobei
 - A) ein variabler Anteil der Oberflächenschicht aus Calciumphosphatphasen besteht,
 - B) die Dicke der Schicht zwischen 0,1 und 50,0 μm beträgt, und
 - C) die Oberflächenschicht porös ausgebildet ist,**dadurch gekennzeichnet, dass,**
 - D) die Oberflächenschicht amorphe oder nanokristalline Calciumphosphate enthält;
 - E) das Verhältnis Ca/P über die gesamte Oberflächenschicht im Bereich von 0,5 bis 2,0 liegt;
 - F) die in der Oberflächenschicht eingelagerten Ca-Ionen und PO_4 -Ionen über die ganze Metalloxid-Schicht verteilt sind;
 - G) die Porendichte an der Oberfläche der Oberflächenschicht zwischen 10^4 bis 10^8 Poren/ mm^2 liegt; und
 - H) die Oberflächenschicht einen Anteil von 25 bis 95 Atomprozenten Metalloxid enthält.
2. Oberflächenschicht nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberflächenschicht aus Hydroxylapatit besteht oder zusätzlich Hydroxylapatit enthält.
3. Oberflächenschicht nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Porendichte zwischen 10^5 bis 10^7 Poren/ mm^2 liegt.
4. Oberflächenschicht nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis Ca/P über die gesamte Oberflächenschicht im Bereich von 1,0 bis 1,8 liegt.
5. Oberflächenschicht nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die amorphen oder nanokristallinen Calciumphosphate sowie allfällige Hydroxylapatit-Anteile 1 bis 40 Volumen % der gesamten Oberflächenschicht ausmachen.

6. Oberflächenschicht nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Anteil von 30 bis 80 Atomprozenten Metalloxid enthält.
7. Oberflächenschicht nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Metalloxid in Form von Kristallen vorliegt, vorzugsweise mit einer Grösse der Kristalle von 10 bis 150 Nanometer .
8. Oberflächenschicht nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Metalloxid Titandioxid ist.
9. Oberflächenschicht nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Titandioxid in der Form von Anatas oder Rutil vorliegt.
10. Oberflächenschicht nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Dicke der Schicht 0,5 bis 10,0 μm beträgt.
11. Oberflächenschicht nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Poren der porösen Oberflächenschicht pharmakologisch wirksame Substanzen enthalten, vorzugsweise Peptide, Wachstumsfaktoren, Bone Morphogenetic Proteins, Antibiotika oder Entzündungshemmer.
12. Substrat mit einer Oberflächenschicht gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Substrat eines oder mehrere der Elemente Ti, Zr, Ta, Nb, Al, V, Mg (Ventilmetalle) oder deren Legierungen enthält.
13. Substrat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberflächenschicht mindestens teilweise aus nanokristallinen oder mikrokristallinen Oxiden oder Mischoxiden des metallischen Substrats besteht.
14. Substrat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Hauptbestandteil der Oberflächenschicht aus dem nano- oder mikrokristallinen Oxid oder Mischoxid des metallischen Grundmaterials besteht, vorzugsweise mit einem Anteil von 60 bis 99 Volumen %.

15. Substrat mit einer Oberflächenschicht gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Substrat aus Kunststoffen, vorzugsweise aus Polyoxymethylen (POM), Polyetheretherketon (PEEK), Polyaryletherketon (PAEK), Polyetherimid (PEI) oder flüssigkristallinem Polymer (LCP), Polymethylpenten (PMP), Polysulfon (PSU), Polyäthersulfon (PESU oder PES), Polyäthylenterephthalat (PETP), Polymethylmethacrylat (PMMA) oder ultrahochmolekularem Polyäthylen (UHMW-PE) besteht, wobei das Substrat mit einer metallischen Schicht aus Ventilmetallen versehen ist.

16. Verfahren zur Herstellung einer calciumphosphathaltigen, bioaktiven, porösen Oberflächenschicht auf Ventilmetallen oder deren Legierungen wie auch Ventilmetalbeschichtungen auf einem Substrat bei dem ein zu beschichtendes Substrat anodisch einem wässrigen Elektrolyten ausgesetzt wird, in welchem Calcium- und Phosphationen enthalten sind, welche in die entstehende Schicht eingelagert werden sollen und bei dem im Elektrolyten eine anodisch-plasmachemische Oberflächenmodifikation unter Funkenentladung mit Gleichspannung bzw. Gleichspannungsimpulsen und zeitlicher Änderung der Spannung erfolgt,

dadurch gekennzeichnet, dass

A) der wässrige Elektrolyt mit Calcium- und Phosphatzusätzen auf einen pH-Wert grösser oder gleich 9 eingestellt wird und zumindest folgende Komponenten enthält:

B1) einen oder mehrere organische Chelatbildner oder anorganische Komplexbildner im Konzentrationsbereich von 0,01 – 6,00 mol/l;

B2) eine oder mehrere Phosphatverbindungen im Konzentrationsbereich von 0,01 – 6,00 mol/l, vorzugsweise 0,01 bis 0,05 mol/l;

B3) eine oder mehrere wasserlösliche Calciumverbindungen zur Einstellung des gewünschten Calcium/Phosphat-Verhältnisses im Konzentrationsbereich von 0,01 – 6,00 mol/l; und

B4) einen oder mehrere basische Zusätze im Konzentrationsbereich von 0,01 bis 6,00 mol/l zur Einstellung des gewünschten pH-Wertes.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Chelatbildner eine anorganische Carbonsäure ist, vorzugsweise Bi- oder Multidentate oder deren Carboxylate.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die anorganische Carbonsäure aus folgender Gruppe ausgewählt ist: Zitronensäure, Weinsäure, Nitrioloessigsäure (NTA), Ethylen-diamin-tetraessigsäure (EDTA), 1,2-Cyclohexandiamin-tetraessigsäure (CDTA), Diethylen-triaminessigsäure (DTPA), 2-Hydroxyethylethylen-diamin-triessigsäure, Triethylentetraminhexaessigsäure (TTHA).
19. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Chelatbildner ein Keton ist, vorzugsweise ein Di- oder Multiketon.
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Diketon das β -Diketon ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-CO-CH}_3$) ist.
21. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Chelatbildner eine Organophosphorsäure oder ein Organophosphat mit vorzugsweise ≥ 2 Phosphatgruppen ist.
22. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Chelatbildner eine Organophosphonsäure oder ein Organophosphonat mit vorzugsweise ≥ 2 Phosphonatgruppen ist.
23. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Chelatbildner eine organophosphorige Säure oder ein Organophosphit mit vorzugsweise ≥ 2 Phosphitgruppen ist.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Chelatbildner als Salz vorliegt.
25. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der anorganische Komplexbildner CaX_6^{4-} umfasst, vorzugsweise mit $\text{X} = \text{Fluorid}$.
26. Verfahren nach Anspruch 16 oder 25, dadurch gekennzeichnet, dass der Komplexbildner eine Konzentration von 0,06 bis 0,24 mol/l aufweist.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Phosphatverbindung Calcium-Bis-(Dihydrogenphosphat) ist.
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass die Phosphatverbindung eine Konzentration 0,01 bis 0,05 mol/l aufweist.
29. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass die wasserlösliche Calciumverbindung Calciumacetat ist.
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass die wasserlösliche Calciumverbindung eine Konzentration von 0,03 bis 0,15 mol/l aufweist.
31. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass der basische Zusatz eine Hydroxidverbindung, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid ist.
32. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass der basische Zusatz eine Konzentration von 0,5 bis 1,5 mol/l aufweist.
33. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Parameter des Anodisierungsprozesses (Spannung, Strom, Frequenz, Beschichtungsdauer, Badgeometrie etc.) so gewählt werden, dass sich die Schicht durch Reaktion zwischen dem Substrat und dem Elektrolyten bildet, wobei die bereits gebildete Schicht durch die Funkenentladung partiell rekristallisiert.
34. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur des Elektrolyten während des Beschichtungsvorganges 10 bis 90 °C beträgt, vorzugsweise 20 bis 75 °C.
35. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass Substrate aus den Elementen Ti, Zr, Ta, Nb, Al, V, Mg oder deren Legierungen oder auch sperrschichtbildende Metallbeschichtungen auf beliebigen Substraten beliebiger Form und Oberflächenbeschaffenheit allseitig oder partiell beschichtet werden.

36. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 35, dadurch gekennzeichnet, dass eine Beeinflussung der Oberflächentopographie oder -morphologie durch chemische und/oder mechanische Vorbehandlungen der Ausgangsoberfläche erfolgt.
37. Verfahren nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die chemische Vorbehandlung ein Ätzverfahren ist.
38. Verfahren nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die mechanische Vorbehandlung ein Strahlprozess ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/CH 01/00210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L27/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 13539 A (ABONETICS LTD ;BEST SERENA MICHELLE (GB); BONFIELD WILLIAM (GB); M) 2 April 1998 (1998-04-02) page 2, line 14 -page 2, line 25 page 3, line 21 -page 5, line 34 claims	16-35
X	US 6 013 591 A (NAKAHIRA ATSUSHI ET AL) 11 January 2000 (2000-01-11) column 8, line 51 -column 9, line 30 column 11, line 31 -column 11, line 51 column 13, line 62 -column 14, line 20 claims	1-13
X	US 4 801 300 A (KRYSMANN WALDEMAR ET AL) 31 January 1989 (1989-01-31) column 3, line 18 -column 3, line 25 claims 1-7	1,5,6,8, 10,12
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 2002

Date of mailing of the international search report

20/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epc nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fey-Lamprecht, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH 01/00210

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 129 928 A (SARANGAPANI SHANTHA ET AL) 10 October 2000 (2000-10-10) column 3, line 21 -column 4, line 52 example 3 -----	1-4, 10-12
A	EP 0 806 212 A (MATRIX MEDICAL B V) 12 November 1997 (1997-11-12) page 2, line 26 -page 2, line 30 page 2, line 54 -page 3, line 10 page 3, line 28 -page 3, line 37 -----	1-38
A	US 5 711 763 A (NONAMI TOHRU ET AL) 27 January 1998 (1998-01-27) column 7, line 26 -column 7, line 30 column 7, line 59 -column 7, line 62 column 8, line 39 -column 8, line 46 column 10, line 1 -column 10, line 46 -----	1-4,6,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In Application No

PCT/CH 01/00210

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9813539	A	02-04-1998	JP 10102288 A AU 4309697 A WO 9813539 A1	21-04-1998 17-04-1998 02-04-1998
US 6013591	A	11-01-2000	NONE	
US 4801300	A	31-01-1989	DD 246476 A1 AT 64523 T DE 3770838 D1 EP 0237053 A2 JP 62281942 A	10-06-1987 15-07-1991 25-07-1991 16-09-1987 07-12-1987
US 6129928	A	10-10-2000	WO 9911202 A1	11-03-1999
EP 0806212	A	12-11-1997	EP 0806212 A1 CA 2205104 A1 CA 2205107 A1 EP 0806211 A1 US 6136369 A US 6146686 A US 6069295 A US 6143948 A	12-11-1997 10-11-1997 10-11-1997 12-11-1997 24-10-2000 14-11-2000 30-05-2000 07-11-2000
US 5711763	A	27-01-1998	EP 0525210 A1 WO 9214422 A1	03-02-1993 03-09-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int ales Aktenzeichen
PCT/CH 01/00210

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 129 928 A (SARANGAPANI SHANTHA ET AL) 10. Oktober 2000 (2000-10-10) Spalte 3, Zeile 21 -Spalte 4, Zeile 52 Beispiel 3 ----	1-4, 10-12
A	EP 0 806 212 A (MATRIX MEDICAL B V) 12. November 1997 (1997-11-12) Seite 2, Zeile 26 -Seite 2, Zeile 30 Seite 2, Zeile 54 -Seite 3, Zeile 10 Seite 3, Zeile 28 -Seite 3, Zeile 37 ----	1-38
A	US 5 711 763 A (NONAMI TOHRU ET AL) 27. Januar 1998 (1998-01-27) Spalte 7, Zeile 26 -Spalte 7, Zeile 30 Spalte 7, Zeile 59 -Spalte 7, Zeile 62 Spalte 8, Zeile 39 -Spalte 8, Zeile 46 Spalte 10, Zeile 1 -Spalte 10, Zeile 46 -----	1-4,6,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In :s Aktenzeichen

PCT/CH 01/00210

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9813539 A	02-04-1998	JP 10102288 A AU 4309697 A WO 9813539 A1	21-04-1998 17-04-1998 02-04-1998
US 6013591 A	11-01-2000	KEINE	
US 4801300 A	31-01-1989	DD 246476 A1 AT 64523 T DE 3770838 D1 EP 0237053 A2 JP 62281942 A	10-06-1987 15-07-1991 25-07-1991 16-09-1987 07-12-1987
US 6129928 A	10-10-2000	WO 9911202 A1	11-03-1999
EP 0806212 A	12-11-1997	EP 0806212 A1 CA 2205104 A1 CA 2205107 A1 EP 0806211 A1 US 6136369 A US 6146686 A US 6069295 A US 6143948 A	12-11-1997 10-11-1997 10-11-1997 12-11-1997 24-10-2000 14-11-2000 30-05-2000 07-11-2000
US 5711763 A	27-01-1998	EP 0525210 A1 WO 9214422 A1	03-02-1993 03-09-1992